Münster 1937 No 162 Med DiSS

Aus dem Pathologischen Institut
der Westfälischen Wilhelms-Universität zu Münster i. W.
(Direktor: Prof. Dr. Klinge.)

Über einen Fall von besonders ausgedehnter metastatischer Melanosarkomatose des Skelettsystems.

INAUGURAL-DISSERTATION
ZUR ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE
DER HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER WESTFÄLISCHEN WILHELMS-UNIVERSITÄT
ZU MÜNSTER (WESTF.)

vorgelegt von

Hildegard Tilling
aus Neviges.

1937

Gedruckt in der Dissertationsdruckerei von Robert Kleinert in Quakenbrück.

Dekan: Prof. Dr. med. K. W. Jötten.
Referent: Prof. Dr. med. F. Klinge.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)

Vor einiger Zeit kam im Pathologischen Institut der Universität Münster ein Fall von einem malignen Melanom zur Sektion. Die Tumorbildung hatte zu einer ungewöhnlich generalisierten Metastasierung mit Bevorzugung des Skelettsystems geführt, derart, daß das Mark der platten Knochen vollständig durch schwarz gefärbtes Gewebe ersetzt war. Klinisch waren keine Symptome für ein Melanom vorhanden. Im Vordergrund der subjektiven Beschwerden standen bei dem Patienten heftige Kopfschmerzen, die auf eine Erkrankung des Knochens hindeuteten. Bei der Autopsie konnte nicht eindeutig geklärt werden:

1. Die Art des Pigmentes.
2. Die Natur der Geschwulst und das Wesen der diffusen Metastasierung.
3. Der Ausgangspunkt der Neubildung.

Der Fall wurde mir von Herrn Professor Klinge zur Bearbeitung übergeben, dem ich hierfür sowie für seine liebenswürdige Unterstützung bestens danke.

Krankengeschichte. Die Krankengeschichte verdanke ich Herrn Professor Arneth, der sie mir in entgegenkommender Weise überlassen hat. Aus ihr entnehmen wir folgende Angaben:

Es handelt sich um einen 53jährigen Mann, dessen Eltern beide an Altersschwäche gestorben sind. Seine 16 Geschwister waren immer gesund, ebenfalls Frau und Kinder. Fälle von Karzinom und Tuberkulose sind in der Familie nicht bekannt. Als Kind erkrankte Patient an Scharlach. Im Dezember 1932 wurde er wegen eines Bronchialkatarrhs behandelt.

Die jetzige Erkrankung begann Ende Dezember 1935. Seit dem 25. Dezember 1935 litt er an Magenschmerzen. Diese bestanden aber nicht dauernd und waren unabhängig von der Nahrungsaufnahme. Kein Durchfall oder Erbrechen. Der Appetit war sehr schlecht. Patient klagte ferner über Husten und Auswurf. Am 5. Januar 1936 hat er sich angeblich verhoben. Von dieser Zeit ab stellten sich Kreuzschmerzen ein.

Objektiver Befund vom 7. Januar 1936: Großer hagerer Mann in schlechtem Ernährungs- und Kräftezustand. Gewicht 125 Pfund. In der Gegend der linken Skapula eine kreuzförmige Narbe, die von einer Verletzung herstammt. Tätowierungen an beiden Armen. Aeußere Haut und sichtbare Schleimhäute schlecht durchblutet. Es bestehen keine Symptome, die auf einen Hirnprozeß deuten. Die Pupillen reagieren prompt auf Licht und Konvergenz. Klinisch zeigen die Augen nichts Krankhaftes. Die Tonsillen sind leicht gerötet. Der Thorax ist ziemlich

starr, die Atmung oberflächlich. Die Lungengrenzen zeigen eine sehr geringe Verschieblichkeit. Neben der Wirbelsäule liegen auf beiden Seiten zirkumskripte Dämpfungszonen. Das Atemgeräusch ist verschärft. Die Wirbelsäule weist in ihrem ganzen Verlauf, besonders aber im Lumbalteil große Druck- und Klopfempfindlichkeit auf.

Blutdruck: R.R. 124/66. Senkungsgeschwindigkeit: 35/79. Urinbefund: Saccharum negativ, Albumen 1,5—1 pro Mille, Leukozyten +++, hyaline Zylinder +, granulierte Zylinder +, Bilirubin +++, Urobilinogen +. Temperatur: 36,2—38,2. Puls 80—96.

Der Röntgenbefund am 17. 1. 1936 ergab folgendes: Das Herz liegt im ganzen breit auf. Der Pulmonalbogen springt knopfförmig vor. Der Herzschatten setzt sich nicht scharf gegen das Lungengewebe ab. Die Hili sind stark verbreitert, rechts mehr als links. Von ihnen gehen Stränge zu den Ober-, Mittel- und Unterfeldern bis zum Zwerchfell. Im Hilus beiderseits und auch im übrigen Lungengewebe sieht man einige scharf abgegrenzte Kalkschatten. Die Lungenzeichnung ist ziemlich weich. Im ganzen Lungengewebe findet man zum Teil recht dicht beieinanderstehende und auch konfluierende Fleckchen. Diese sind stellenweise nur pfefferkorngroß, stellenweise haben sie über Erbsengröße. Die Fleckung ist rechts am dichtesten in der Umgebung der Lungenwurzel, links in einem unterhalb der Lungenwurzel liegenden Bezirk nahe der Herzgrenze. Die Zwerchfellkuppen sind glatt und zeigen keine Zipfelbildung.

Die röntgenologische Untersuchung erweckt den Verdacht einer Lungentuberkulose. Am 21. 1. 36 werden im Sputum aber keine Tuberkelbazillen nachgewiesen.

Weiterer Krankheitsverlauf: Der Urinbefund bleibt trotz sorgfältiger Behandlung positiv. Der Patient leidet an einer Obstipation, zum Schluß treten profuse Durchfälle auf. Die Schmerzen im Kreuz werden immer intensiver und hartnäckiger. Er magert täglich ab und wird zusehends elender. Die Stimme wird heiser, vor Schwäche kann er nur noch sehr schlecht sprechen. Unter den Zeichen des Lungenödem stirbt er am 30. Januar 1936.

Sektionsprotokoll. Die Leichenöffnung wurde am 1. Februar 1936 vorgenommen. Sie ergab folgenden Befund: Die lymphatischen Apparate des Rachenringes sind deutlich ausgeprägt, die Tonsillen vergrößert, aber ohne Pfröpfe. Der Zungengrund zeigt auf dem Schnitt keine Schwielen. Die Schleimhaut des Kehlkopfes ist blaßgelb, ohne Belege und Defekte. Die Trachealschleimhaut ist gerötet. Die Speiseröhre hat eine glatte, grauweiße Schleimhaut, ohne Verdickungen und Substanzverluste. Die Schilddrüsenlappen sind beiderseits gleich groß, mäßig kolloidhaltig, von grauroter Farbe, ohne Knotenbildung. Die Lymphdrüsen am Lungenhilus und an der Bifurkation sind vergrößert, stark mit Kohlepigment beladen, zum Teil miteinander verwachsen. Die Aorta ist noch etwas elastisch, von Elfenbein-Farbe. Sie zeigt in ihrem ganzen Verlauf beetartige Einlagerungen in der Intima. Dieselben sind von gelber Farbe und derber Konsistenz.

Beide Lungen sind annähernd gleich groß. Sie sind wenig kollabiert. Die rechte Lunge wiegt 1400 g, die linke 1440 g. An der Oberfläche der Lungen befinden sich beiderseits ausgedehnte alte Pleurastränge. Die Lungenspitzen zeigen strahlenförmige narbige Einziehungen. Die Pleura ist an diesen Stellen schwielig verdickt. Unter der Kapsel drängen sich kleine schwarze

bis linsengroße Knoten hervor, von weicher Beschaffenheit. Auf dem Einschnitt zeigt sich eine schwammige Substanz. Zwischen dem zarten Stroma liegen braunschwarze Massen. Die Schleimhäute der Bronchialverzweigungen sind gerötet. Beide Lungen zeigen auf dem Schnitt eine dunkelrote Farbe mit schwarzen Flecken. Sie sind außerordentlich saftreich, wenig lufthaltig und von ziemlich derber Konsistenz. Ueberall im Lungengewebe tastet man rundliche Knoten von verschiedener Größe, die sich derb, fleischartig anfühlen und von blauroter Farbe sind. Ueber die Schnittfläche ragen sie etwas hervor. Auf Druck mit dem Messer entleert sich eine dunkelrote, schmutzige Flüssigkeit. Außerdem liegen im ganzen Lungenparenchym verteilt kleine, schwarze, weiche Knoten.

Das Herz hat ein Gewicht von 335 g. Unter dem Epikard finden sich, die ganze Herzoberfläche einnehmend, kleine, rundliche, schwarze Flecken, die deutlich voneinander getrennt sind. Die Herzklappen sind zart, nicht miteinander verwachsen und frei von Auflagerungen. Auch subendokardial findet man eine große Zahl von rundlichen, teils länglichen, grauschwarzen Flecken, die zum Teil ins Lumen etwas bucklig vortreten. In der Pulmonalis finden sich keine Thromben. Der Herzmuskel ist von blaßroter Farbe. Auf dem Schnitt läßt sich mit bloßem Auge keine Schwielenbildung erkennen. Die Kranzgefäße des Herzens sind im allgemeinen zart, sie zeigen nur geringe herdförmige Verdickungen.

Die Milz wiegt 220 g. Sie ist vergrößert, von weicher Konsistenz. Die glatte, mausgraue Kapsel zeigt keine Auflagerungen. Die graurote Schnittfläche läßt Struktureinzelheiten nicht erkennen. Die Milz ist zerfließlich. Mit dem Messer kann man reichlich Pulpa abstreifen.

Die Leber wiegt 1950 g. Die Oberfläche ist glatt und glänzend. Die Konsistenz der Leber ist weich. Unter der Kapsel liegen punktförmige bis linsengroße schwarze Flecken, die sich zum Teil über das Niveau erheben. Die Schnittfläche hat eine graurote Farbe. Die regelmäßige Läppchenzeichnung läßt sich deutlich erkennen. Die ganze Leber ist von braunschwarzen Knoten durchsetzt.

Die Gallenblase ist mittelgroß, zartwandig und frei von Steinen. Die dunkelgrüne Schleimhaut zeigt eine feine Felderung.

Der Magen ist nicht vergrößert. Die Schleimhaut ist diffus durchsetzt mit schwärzlichen Flecken, die etwas erhaben sind. Die Schleimhaut zeigt keine Defekte und Narben.

Die Pankreas ist graurosa, lang und schmal, von mittlerer Konsistenz. Auf dem Schnitt tritt die Läppchenzeichnung deutlich hervor.

Die Darmschleimhaut ist blaßgrau. Im Duodenum, Jejunum und Ileum liegen zahlreiche kleine Einzelknoten, die zum Teil zu großen schwarzen Flecken zusammenfließen. Die Tumorbildung nimmt im letzten Teil des Jejunum stark ab. Das Kolon zeigt keine schwarzen Einlagerungen. Ulzerationen sind makroskopisch an der Schleimhaut nicht zu finden.

Die Mesenterialdrüsen sind nicht von Knoten durchestzt.

Die Nebennieren liegen an gewohnter Stelle. Sie sind kirschgroß, in weiche, schwarze Massen umgewandelt. Mit der Umgebung sind sie nicht verwachsen. Auf dem Schnitt ist nichts von normaler Nebennierensubstanz zu erkennen.

Die Nierenkapseln sind reichlich von braunschwarzen Flecken und Knoten durchsetzt. Die Faserkapsel der Niere läßt sich leicht abziehen. Die Oberfläche ist glatt. Sie zeigt keine Narbenbildung. Das Gewicht der rechten Niere beträgt 210 g, das der linken 205 g. Die Nieren sind von grauroter Farbe, dabei ganz fein schwarz gesprenkelt. Auf dem Schnitt sind Mark und Rinde nicht scharf voneinander getrennt. Auch die Schnittfläche ist übersät von kleinen schwarzen Pünktchen. Größere Knoten sind nur in geringer Zahl vorhanden. Die Nierenbecken sind beiderseits zartwandig und nicht erweitert, ebenso die Ureteren.

Die Schleimhaut der Harnblase ist blaßgrau. Sie zeigt einige schwarze, rundliche Flecken. Defekte sind nicht vorhanden.

Die Prostata hat die Größe einer Kastanie. Sie ist auf dem Schnitt grauweiß, ohne knotige Einlagerungen.

Die Samenblasen sind beiderseits zartwandig.

Die Hoden haben auf beiden Seiten gleiche Größe. Die Hüllen sind zart und nicht miteinander verwachsen. Auf dem Schnitt zeigen die Hoden eine hellbraune Farbe. Die Samenkanälchen lassen sich ausziehen.

Im Femur befindet sich gelbes Fettmark, das durchsetzt ist von zahlreichen runden, braunschwarzen, weichen Knoten. Das Sternum, die Rippen und die gesamten Wirbelkörper zeigen auf dem Frontalschnitt eine rauchgraue Grundfarbe. Makroskopisch ist das rote Mark an allen Stellen von einer braunschwarzen Masse ersetzt. Dazwischen ziehen die weißen Knochenbälkchen. Das Sternoklavikulargelenk zeigt in seiner Synovialmembran keine dunklen Einlagerungen. Ebenso sind die Zwischenwirbelscheiben frei von solchen.

Die **pathologisch-anatomische Diagnose** lautet: Allgemeine Metastasierung eines melanotischen Tumors, Melanomknoten in beiden Nebennieren (wahrscheinlich Primärtumor), im Herzen, in den Lungen, im Magen, im Dünndarm, in der Blase und im Knochenmark, mit Bevorzugung der Wirbelsäule. Ausgedehnte pneumonische Indurationen beider Lungen, tuberkulöse Spitzenkappen und doppelseitige Pleuraverwachsungen. Entzündliche Schwellung der Milz. Zum Teil beetartige Sklerose der Aorta.

Keine Kopfsektion.

Bevor der mikroskopische Befund folgt, soll kurz auf die **chemische Natur des Melanins** und **sein Verhalten in den malignen Geschwülsten** eingegangen werden.

Wir wissen durch die Untersuchungen von Bertrand, Bourquelot, Neuberg und Meirowsky, daß das Melanin kein hämoglobinogenes, sondern ein autogenes Pigment ist. Der Farbstoff geht aus dem Zellstoffwechsel durch Oxydation ungefärbter Propigmente hervor. Hierbei wird ein Ferment angenommen, die Dopaoxydase (Bloch), die der Tyrosinase nahesteht. Die Propigmente sind Produkte des intermediären Stoffwechsels. Sie sind entweder abzuleiten von den einfachen Eiweißkörpern oder den Nukleoproteiden der Zelle,

in der das Pigment gebildet wird. Diese Vorstufen stehen dem Tyrosin, Dioxyphenylalanin und Brenzkatechin nahe. Aus denselben Stoffen wird in dem Nebennierenmark das Adrenalin gebildet. Bei der Addisonschen Krankheit kommt es daher durch Wegfall der Nebennierentätigkeit zu einer stärkeren Melaninbildung in der Haut.

Die Geschwülste des pigmentbildenden Gewebes betragen beim Menschen nach einer Berechnung von Lubarsch 0,89 %, bei Schimmeln hingegen 42,88 % der bösartigen Tumoren. Sie sind weiß, rauchgrau, hellbraun, braun, schwarzbraun oder schwarz gefärbt. Diese wechselvolle Intensität der Färbung wird durch Melanin hervorgerufen. Die Pigmentproduktion stellt ein Zeichen der Reifung dar. Je älter und ausdifferenzierter die Tumorzellen sind, desto dunkler ist ihre Farbe. Die undifferenzierten Formen und die jüngeren Stadien der höher differenzierten Formen zeigen entweder sehr wenig oder gar kein Pigment. An der bösartigen Wucherung beteiligen sich lediglich diese farblosen jugendlichen Stadien. Niemals sieht man die ausgewachsenen und stark mit Pigment beladenen Zellen in Teilung begriffen oder an der Peripherie des Tumors infiltrierend wachsen. Bei den dauernd farblosen Formen ist die Fähigkeit zur Melaninbildung den Geschwulstzellen entweder nur in den Metastasen oder auch im Primärtumor verloren gegangen. Diese weißen Gewächse zeigen eine besondere Malignität. Die unpigmentierten Blastome, die vom melaninbildenden Gewebe ausgehen, sind die Leukosarkome, die pigmentierten die Melanome.

Mikroskopische Untersuchung: Zur mikroskopischen Untersuchung wurden teils Gefrierschnitte, teils in Paraffin und Zelloidin eingebettete Stücke benutzt, nachdem die Objekte zuvor in 4 % Formalin fixiert waren. Färbungen wurden vorgenommen mit Hämatoxylin, Eosin, Alaunkarmin und van Gieson. Zur Unterscheidung der verschiedenen Pigmentgruppen voneinander kamen die üblichen histochemischen Untersuchungen, wie Berlinerblaureaktion, Fettfärbung, Bleichung mit Wasserstoffsuperoxyd und Imprägnation mit Silbernitrat in Anwendung.

1. Die Art des Pigmentes.

Die an einem Leberschnitt angestellte Eisenreaktion war ohne Erfolg. Das Tumorpigment zeigte dabei nicht die geringste Veränderung, nur in einzelnen zweifellos phagozytären Zellen waren kleine blaue Hämosiderinkörnchen sichtbar. Der Fettfärbung gegenüber verhielt sich der Farbstoff völlig negativ. Die von Hueck angegebene, für Melanin spezifische Bleichung und Versilberung trat mit großer Schnelligkeit und Deutlichkeit ein. Es handelt sich demnach bei dem vorliegenden Farbstoff um ein echtes Melanin. Im ungefärbt aufgezogenen Schnitt erscheint das Pigment bei schwacher Vergrößerung braunschwarz. Bei stärkerer Vergrößerung ist es gelbbraun, an den Stellen, wo es sehr dicht liegt, hat es auch jetzt noch eine dunkelbraune Farbe. Diese finden wir hauptsächlich in dem zentralen Tumorabschnitt. Der periphere zeigt mehr die helleren Töne. Das Pigment besteht aus ungleich geformten Körnchen und Schollen verschiedener Größe.

Durch die Einwirkung von 3 % H_2O_2-Lösung nimmt das Pigment im Verlauf von einem Tag bei Sonnenschein eine einheitliche goldgelbe Farbe an. Unter der Behandlung mit 1 % Silbernitratlösung tritt in der gleichen Zeit eine intensive Schwärzung des Tumorpigmentes ein. Der ganze Schnitt wird dabei braun gefärbt. In diesem Leberpräparat sehen wir im mikroskopischen Bild die Kupferschen Sternzellen stark mit einem braunschwarzen Melanin beladen. Auch in den Kapillarwandendothelien erkennt man eine feinkörnige Pigmentierung. In den einzelnen Leberzellen liegt der Farbstoff gleichmäßig verteilt, teils fein-, teils grobkörnig. Auffallend dunkel erscheint er in den Glissonschen Dreiecken. Vergleichen wir diese Silberimprägnation mit einer Alaunkarminfärbung, bei der das Pigment auch sehr gut zu sehen ist, so finden wir in dem versilberten Schnitt bedeutend mehr Melanin. Dieses ist wohl durch die farblosen Vorstufen bedingt, die auch von der Silberreaktion erfaßt werden.

2. Die Natur der Geschwulst und das Wesen der diffusen Metastasierung.

Das Hämatoxylin-Eosin-Präparat der Leber zeigt deutlich ein feines Maschenwerk des Stromas, in welchem nur pigmentierte Tumorzellen gelegen sind. Am Rande der Geschwulstmetastasen ist das Leberparenchym aufgelockert, ein Teil der Zellen ist hier bereits zu Grunde gegangen. Das bindegewebige Netz ist dort noch erhalten. Die Glissonschen Dreiecke sind etwas verbreitert und stark mit Lymphozyten infiltriert. Auch in der Umgebung der Melanomknoten liegen breite Lymphozytenwälle.

Die Herzmetastasen geben weiteren Aufschluß über die Art der Neubildung. Ein direkt unter dem Endokard gelegener Knoten zeigt nur im Zentrum zerfallene Zellen und starke Melaninbildung, an der Peripherie aber gut erhaltene, nicht pigmentierte Zellen. Schon bei schwacher Vergrößerung sind ganze Gesichtsfelder frei von Pigment. Auch hier finden wir den oben beschriebenen Bau des Stromas, in dem die farblosen Tumorzellen liegen. Das Stroma tritt dem Parenchym gegenüber stark zurück, die Geschwulst bildet ein richtiges Zellgewächs. Der Tumor besteht aus vorwiegend langgestreckten spindligen oder ovalen Zellen. Die Kerne sind sehr stark mit Hämatoxylin gefärbt. Sie nehmen fast den ganzen Zelleib ein, es bleibt nur noch ein schmaler roter Plasmasaum übrig. Einige Kerne zeigen eine Auflösung des Chromatingerüstes. In dem pigmentierten Abschnitt sind die Kerne von dem Melanin überlagert. Am Rande ist der Knoten ziemlich gefäßreich. An dieser Stelle haben sich Geschwulstmassen vom subendokardialen Fettgewebe aus vorgeschoben und zwischen die oberen Muskelbündel ausgebreitet.

Ein ebenfalls unpigmentierter Knoten von gleicher Struktur liegt im paraaortalen Fettgewebe, am Uebergang von Brust- zu Bauchaorta. Bei der Weigertschen Elastinfärbung erscheint die Intima der Aorta unregelmäßig verdickt und aufgelockert. Die Erhabenheiten sind zum Teil beetartig und fallen nach den Seiten hin flach ab. Die Intima ist reich an elastischen Fasern. Sie hebt sich nicht sehr deutlich von der Media ab.

In der Lunge zeigt sich eine regellose Ausbreitung der Neubildung. Tumorzellen und Pigment finden sich in den interalveolaren Septen und füllen zum Teil ganze Alveolen aus. Daneben finden wir in den Alveolen ein Exudat und losgelöste Alveolarepithelien. Andere Alveolen sind wieder voll-

kommen lufthaltig. Das Melanin unterscheidet sich deutlich von dem tiefschwarzen Kohlepigment.

Die Milzpulpa ist zellreich und enthält viele rote Blutkörperchen. In dem ganzen Gewebe verteilt liegen einzelne fein granulierte Tumorzellen. Bei starker Vergrößerung zeigt sich auch die Pulpa stellenweise mit feinkörnigem Pigment beladen. Knotenbildungen sind nicht vorhanden. Die Blutgefäße sind etwas erweitert, ihre Endothelien zeigen eine mehr oder weniger ausgesprochene Phagozytose von feinkörnigem Melanin.

In den Mesenterialdrüsen sind größere Metastasen von Tumorgewebe nicht nachweisbar. Wir finden hier das gleiche Bild wie in der Milz, einzelne große Geschwulstzellen und feine Melaninkörnchen.

Die Metastasen im Darm zeigen denselben Aufbau wie die früher beschriebenen Knoten. Sie breiten sich im Gebiet der Mukosa aus, durchbrechen die Muskularismucosae und dringen bis in die Submukosa vor. Die Muskularis bleibt vollständig frei. Die Zellen sind teils stark pigmentiert, teils frei von Pigment.

Im Magen breiten sich die Knoten bis in die Muskularis aus.

Mikroskopisch sind auch vereinzelte kleine Metastasen im Pankreas zu erkennen.

Das Nebennierengewebe ist ganz von Geschwulstmassen durchsetzt. Auch hier liegen die vollkommen pigmentierten Zellen in einem feinen Fasernetz.

Die Glomeruli sind mittelgroß. In der Niere spricht alles dafür, daß die Metastasenbildung auf dem Blutwege entstanden ist. Die Kapillarschlingen vieler Glomeruli sind ganz mit pigmentierten Tumorzellen vollgestopft. Bei schwacher Vergrößerung erinnert das Bild an eine Agyrosis. Keines der Wunderknäule ist vollkommen frei von Geschwulstzellen, wenige sind in jedem anzutreffen. Auch in der Baumannschen Kapsel läßt sich eine feine Farbstoffphagozytose nachweisen. Das Epithel der Schaltstücke ist gut erhalten. Die Hauptstücke zeigen meist nekrotische Epithelien. Zellwände und Kerne sind in diesen nicht mehr zu erkennen. Die Begrenzung des Lumens ist unscharf. Das Protoplasma zeigt in einem Teil der Nierenepithelien eine Farbstoffspeicherung. In den Sammelröhrchen finden sich zahlreiche Pigmentzylinder, die sich aus einem feinkörnigen Melanin zusammensetzen. Selten finden wir größere Tumorzellverbände. Im Zwischengewebe liegen kleine Rundzelleninfiltrate.

Das blutbildende Knochenmark zeigt auf weiten Strecken Tumorgewebe. Einzelne Markräume sind ganz von Metastasen eingenommen. In anderen liegen reichlich Geschwulstmassen neben dem roten Mark. Vereinzelte Tumorzellen sind in sämtlichen Markräumen zu erkennen. Die Zellen sind alle stark pigmtiert, vom hellen bis zum dunklen Braun. Die Metastasierung hört im Bereich der Kompakta auf. Periost und Zwischenwirbelscheiben sind nicht erkrankt.

Die histologische Untersuchung zeigt, daß der Aufbau des Tumors in allem dem eines Sarkoms entspricht. In dem lockeren netzförmigen Stroma liegen pigmentierte und unpigmentierte spindlige Zellen, teils mit einem dunklen chromatinreichen Kern. Das Stroma tritt dem Parenchym gegenüber stark zurück. Es entsteht ein vorwiegend zelliges

Gewächs. Die in den Knoten peripher gelegenen Tumorzellen sind meist gut erhalten und oft wenig, oft gar nicht pigmentiert. Die zentral gelegenen Elemente hingegen zeigen eine kräftige Pigmentierung und zum großen Teil keine Kerne. Außer den Tumormetastasen können auch zahlreiche Pigmentmetastasen in den verschiedenen Geweben nachgewiesen werden. Die Pigmentspeicherung erfolgt vorwiegend durch das aktive Mesenchym. Bei großem Angebot wird das Melanin aber auch von den Organzellen phagozytiert. Die ungeheure Metastasierung, die am stärksten im Knochenmark ist, erfolgte auf dem Blutwege. Eine Ochronose ist wegen des positiven Bleichungsergebnisses und der Lokalisation der Tumorbildung im Knochen auszuschließen. Die Zwischenwirbelscheiben und die Synovialmembranen zeigen keine pathologischen Veränderungen. Der Tumor trägt alle Zeichen der Malignität. Er stellt wie B o r s t sagt, einen Wachstumsexzeß von autonomem Charakter dar.

3. Der Ausgangspunkt der Neubildung.

Der Primärtumor ist nicht sicher bestimmbar. Ein blastomatös entarteter Naevus war nicht vorhanden. Klinisch bestanden keine Symptome für eine Gehirn- oder Augengeschwulst. Diese beiden Organe konnten aber nicht seziert werden. Der Ausgangspunkt des Melanoms von Gehirn oder Auge kann somit nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Als Primärsitz der Neubildung kommen wahrscheinlich die Nebennieren in Frage.

Von welchen Zellen der Nebennieren hat nun diese Tumorbildung ihren Ausgang genommen? Um hierüber Klarheit zu bekommen, muß zunächst auf die normalerweise melaninbildenden Zellen eingegangen werden. Die mikroskopische Untersuchung zeigt, daß der Melaninstoffwechsel nicht an eine einzige Zellart, sondern an ein Zellsystem gebunden ist. B o r s t spricht hier direkt von einem spezifischen melaninbildenden Gewebe. Dieses ist nach W e i d e n r e i c h im allgemeinen in Flächen ausgebreitet als Deck-, Belag- oder Hüllschicht. Er schlägt daher den Namen Pigmenthülle vor und unterscheidet eine cutane und perineurale Pigmenthülle. Zu der perineuralen Hülle sind auch die Pigmentzellen des Seh- und Hörorgans zu rechnen. In diesen beiden Hüllen kommt das Melanin in zwei verschiedenen Zellarten vor, nämlich erstens in den Epidermiszellen der Haut, und hier vor allem in den Epithelien des stratum germinativum, ferner in den epithelialen Zellen der Netzhaut, der Riechschleimhaut und des häutigen Labyrinths. Zweitens kommt das Melanin vor in meist zierlich verzweigten Zellen, die im Bindegewebe gefunden werden, und zwar im Corium, in der Chorioidea, in den weichen Hirn- und Rückenmarkshäuten, ferner in melaninpigmentierten Ganglienzellen der Substantia nigra. Hieraus ergibt sich, daß die Melaninbildung überall an die Organe gebunden ist, die vom Ektoderm abstammen. Sie kommt aber auch noch in Geweben

des inneren und mittleren Keimblattes vor. Dabei handelt es sich um die Begleitzellen der Neuroepithelien, die den dentritisch verzweigten Elementen im Bindegewebe gleichzusetzen sind.

In welchen Zellen der Farbstoff primär gebildet wird und in welchen er resorbiert und abgelagert wird, darüber gehen die Ansichten noch auseinander. Bei der Haut und dem Auge ist es wahrscheinlich, daß das Pigment in den epithelialen Zellen primär gebildet wird. Dafür spricht vor allem die von Bloch angegebene Dopareaktion. Diese epithelialen Zellen sind also als Melanoblasten zu bezeichnen. Auf dem Saftspaltenweg findet dann ein Transport statt zu den verzweigten mesenchymalen Zellen im Corium und in der Chorioidea. Diese Zellen werden Pigmentträger oder Chromatophoren genannt. Sie sind aber nicht immer nur Farbstoffträger. Sie besitzen nach Borst nicht nur die Fähigkeit, Pigment zu speichern, sondern sie können es auch aus den farblosen Muttersubstanzen selbständig bilden. Dieses bestätigen die Chromatophoren der weichen Hirn- und Rückenmarkshäute und die Begleitzellen der ektodermalen Nerven. Denn hier sind ja keine Melanoblasten vorhanden, von denen die Chromatophoren ihr Pigment beziehen können. Diese Chromatophoren standen im Anfang der Fetalzeit mit dem Ektoderm in Verbindung. Mit dem Schluß des Neuralrohres wurden sie von diesem getrennt und nach innen verlagert. Nach abgeschlossener Entwicklung treten sie als vollkommen selbständige Zellen auf, die auch selbständig ihr Melanin bilden. Die Chromatophoren wurden beim Menschen zuerst 1858 von Kölliker als kleine polygonale Zellen mit hirschgeweihähnlichen Ausläufern beschrieben und als Träger des Farbstoffes bezeichnet. Sind nun die Chromatophoren ektodermale oder mesodermale Elemente? Auch hierüber besteht keine einheitliche Auffassung. Ribbert hält es für wahrscheinlich, daß die Chromatophoren ursprünglich vom Epithel abstammen. Sie haben aber ihren epithelialen Charakter vollständig verloren und stellen besonders geartete Elemente des Bindegewebes dar. Diese Ansicht teilt auch Borst, der sie als eigenartig differenzierte Zellen des Bindegewebes bezeichnet.

Die Melanozytoblastome, wie Lubarsch treffend die melaninbildenden Geschwülste genannt hat, sind natürlich nur von einer melaninbildenden Matrix abzuleiten. Da nun der Mutterboden in Melanoblasten und Chromatophoren gelegen sein kann, so hat die Neubildung entweder epithelialen oder mesenchymalen Charakter. Wir unterscheiden also Melanokarzinome und Melanosarkome.

Masson schließt sich dieser Lehre nicht an. Er ist der Meinung, daß die melanotischen Geschwülste aus einer Wucherung der Zellen der Nervenhüllen bestehen. Es handle sich dabei um die Zellen der Schwannschen Scheide oder etwas differenzierte Abkömmlinge derselben.

Beim Menschen sind primäre maligne Pigmentzellengewächse beschrieben worden an der Haut, am Auge, im Zentralnervensystem, ferner in der Speiseröhre, im Rektum, in der Leber, im Ductus chole-

dochus, in der Gallenblase, der Pars prostatica urethrae, in den Ovarien und den Nebennieren. Rindfleisch veröffentlichte außerdem noch 1886 einen Fall, bei dem er den Primärsitz in das Knochenmark verlegt. Weitere derartige Angaben sind in der Literatur nicht vorhanden. Bei dem vorliegenden Fall lag der primäre Sitz aller Wahrscheinlichkeit nach in den Nebennieren. Dieser kann aber wegen der fehlenden Gehirn- und Augensektion und der Erkrankung zahlreicher anderer Organe nicht mit Sicherheit bestimmt werden.

Die Dissertation von Döderlein aus dem Jahre 1856 erwähnt zum ersten Mal die Nebennieren als den primären Sitz dieser malignen Neubildung. Klarheit auf diesem Gebiet brachte aber erst Tuczek 1914, indem er einen genau durchuntersuchten Fall veröffentlichte, bei dem ein doppelseitiger primärer melanotischer Nebennierentumor ohne jegliche Metastasenbildung vorlag. Er leitete diese Neubildung auch als erster von den Chromatophoren des sympathischen Geflechtes im Nebennierenmark ab. Bis dahin sah man die Nebennierenrinde, in der sich mit zunehmendem Alter Lipofuscin ablagert, als dem Mutterboden der Nebennierenmelanome an. Daß man in den Metastasen den fasciculären Bau der inneren Schicht der Nebennierenrinde wiedersehen wollte, liegt wohl darin begründet, daß es sich bei diesen Neoplasmen meist um Sarkome handelte, die oft einen fasciculären Bau erkennen lassen. Wird auch von Lubarsch der Primärsitz der Melonazytoblastome in der Nebenniere bestritten, so bleiben ihm von seinem Untersuchungsmaterial doch zwei Fälle übrig, bei denen er die Nebenniere als Primärsitz der Neubildung in Betracht ziehen muß.

Aetiologie der Geschwulst.

Diese Neoplasmen des Nebennierenmarkes stammen aus örtlichen Gewebsmißbildungen. Es sind Hamartome. Frühzeitig in der Ontogenese schnüren sich Chromatophoren, die das sympathische Geflecht begleiten, ab und werden nicht weiter ausdifferenziert. Die ausgeschalteten Gewebskeime erlangen dann in der späteren Entwicklung aus noch unbekannten Gründen ein selbständiges Wachstum. Sie werden zu Hamartoblastomen. Da die Chromatophoren, die besonders geartete Bindegewebselemente darstellen, ursprünglich vom Epithel abstammen, und es sich bei der Geschwulstbildung um embryonal gebliebene Zellen handelt, so können sie sowohl karzinomatös als auch sarkomatös entarten. Albrecht sah ein Melanozytoblastom der Pars prostatica urethrae teils von epithelialem, teils von mesenchymalem Charakter. In dem vorliegenden Fall ist es zu einer sarkomatösen Entartung gekommen.

Andere in der Literatur behandelte Fälle von metastatischer Melanombildung des Knochens. Bei dem von Rindfleisch beschriebenen Fall einer „melanotischen Geschwulst des Knochenmarks“ begann

die Erkrankung wie hier mit Kreuzschmerzen. Albertini hat eine derartige diffuse Melanombildung des Skelettsystems bei einem primär von den weichen Hirnhäuten ausgehenden Tumor gefunden. Herzenberg beobachtete eine ausgedehnte Miterkrankung des Knochens bei einem blastomatös entarteten Naevus.

Zusammenfassung.

In dem vorliegenden Fall handelt es sich also um ein Melanosarkom, das zu einer generalisierten Melanose und Melanosarkomatose mit Bevorzugung des Skelettsystems geführt hat. Das blutbildende Mark ist ganz von Tumorgewebe eingenommen. Auch im Fettmark liegen zahlreiche Geschwulstknoten. Zur Metastasenbildung ist es auf dem Blutwege gekommen. Dafür spricht vor allem der mikroskopische Befund der Nieren. Das primäre Melanozytoblastom lag mit größter Wahrscheinlichkeit in den Nebennieren.

Schrifttumsverzeichnis.

1. **Albrecht:** Maligne entartetes Naevuspigment der pars prostatica urethrae. Verhdlg. d. dtsch. path. Ges., Bd. XIV, S. 180, 1910.

2. **Albertini und Walthard:** Ueber generalisierte Melanomatosis und Melanosis mit spezieller Berücksichtigung der Dopareaktion. Frankf. Ztschr. f. Pathologie, Bd. XXXV, S. 23, 1927.

3. **Bloch:** Die Dopaoxydase als pigmentbildendes Ferment. Handbuch d. Haut- und Geschlechtskrankheiten v. Jardason, Bd. 1/1, S. 449, 1925.

4. **Borst:** Allgemeine Pathologie der malignen Geschwülste. Verlag Hirsel, Leipzig 1924.

5. **Davidson:** Das Melanom der Nebenniere. Verhdlg. d. dtsch. path. Ges. Bd. XIII, S. 287, 1909.

6. **Ernst:** Störungen des Pigmentstoffwechsels. Hdbch. d. Physiologie von Bethe u. Bergmann. Verlag Springer, Berlin, Bd. V, S. 1265, 1928.

7. **Fischer:** Metaplasie und Gewebsmißbildungen. Hdbch. d. Phys. v. Bethe und Bergmann. Verlag Springer, Berlin, Bd. 14/2, S. 1911, 1928.

8. **Foot:** Beitrag zu den Massonschen Anschauungen über Melanome. Virchows Arch., Bd. 286, S. 447, 1932.

9. **Goldzieher:** Demonstration seltener Geschwülste. Melanom der Nebennieren. Verhdlg. d. dtsch. path. Ges., Bd. XVI, S. 213, 1913.

10. **Herzenberg:** Beiträge zur Lehre von der Gynäkomastie mit besonderer Berücksichtigung zum Chorionepitheliom beim Mann. Virch. Arch. Bd. 263, S. 781, 1927.

11. **Hueck:** Autogene Pigmente. Hdbch. d. allg. Path. von Kehl-Marschand. Verlag Hirsel, Leipzig, S. 396, 1921.

12. **Miescher:** Entstehung der bösartigen Melanome der Haut. Virch. Arch. Bd. 264, S. 86, 1927.

13. **Neuberg:** Zur chemischen Kenntnis der Melanome. Virch. Arch. Bd. 192, S. 514, 1908.

14. **Rindfleisch:** Eine melanotische Geschwulst des Knochenmarks. Virch. Arch. Bd. 103, S. 344, 1886.

15. **Schmidt, B. M.:** Ueber die Verwandtschaft der haematogenen und autochthonen Pigmente und deren Stellung zum sogenannten Hämosiderin. Virch. Arch. Bd. 115, S. 379, 1889.

16. **Schmidt:** Beitrag zum Melanom der Nebenniere. Frankf. Ztschr. für Pathologie, Bd. IX, S. 401, 1912.

17. **Schum:** Pigmentierter Tumor der Nebennieren mit außergewöhnlich zahlreichen Metastasen. Charité Annalen S. 348, 1912.

18. **Stoeckenius:** Die Lehre vom weichen Muttermal. Lubarsch-Ostertag: Ergebnisse der allgemeinen Pathologie, Jg. 21, S. 1, 1925.

19. **Tendeloo:** Die Melanine. Allgem. Pathologie. Verlag Springer, Berlin, S. 320, 1925.

20. **Tuczek:** Ueber die Beziehungen der Nebennierenpigmentation zur Hautfarbe. Mit besonderer Berücksichtigung der pigmentierten Nebennierentumoren. Zieglers Beitr. z. allg. Path. Bd. 58, S. 250, 1914.

21. **Winkler:** Die Sarkome. Lubarsch-Ostertag: Ergebnisse der allgemeinen Path., Jg. 23, S. 22, 1930.

Lebenslauf.

Am 6. April 1910 wurde ich in Neviges, Kreis Düsseldorf-Mettmann, als Tochter des prakt. Arztes Dr. med. Theodor Tilling und seiner Ehefrau Johanna, geb. Deipenbrock, geboren. Vom 6.—10. Lebensjahr besuchte ich die Volksschule zu Neviges, alsdann das Annalyzeum zu Wuppertal-E. Herbst 1924 kam ich auf das Marienoberlyzeum zu Münster i. W., wo ich im Februar 1930 die Reifeprüfung bestand. Mein medizinisches Studium begann mit dem Sommersemester 1930. Ich studierte an den Universitäten Münster, München, Wien und Kiel. 1932 bestand ich an der Universität Münster das Physikum und 1935 in Kiel das med. Staatsexamen.